

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 3 月 3 日 (03.03.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/018674 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/365, A61P 35/02, 35/02, 43/00, C07D 313/00 // 493/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/012418
- (22) 国際出願日: 2004 年 8 月 23 日 (23.08.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-208332 2003 年 8 月 22 日 (22.08.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩津 行正 (SH-IOTSU, Yukimasa). 曽我 史朗 (SOGA, Shiro). 神田 裕 (KANDA, Yutaka). 秋永 士朗 (AKINAGA, Shiro).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR DISEASES ASSOCIATED WITH IMMUNOGLOBULIN GENE TRANSLOCATION

(54) 発明の名称: イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬

(57) Abstract: A drug containing, as the active ingredient, a compound having an Hsp90 inhibitory effect or a pharmacologically acceptable salt thereof is used as a remedy for diseases associated with the translocation of immunoglobulin gene. In the diseases associated with the translocation of immunoglobulin gene, abnormally accelerated expression of a partner gene of the translocation of immunoglobulin gene participates in the onset and progress of symptoms. By administering a compound having an Hsp90 inhibitory effect or a pharmacologically acceptable salt thereof, the decomposition of a protein encoded by the partner gene is promoted and thus the diseases can be treated.

(57) 要約: Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬をイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患に対する治療薬として用いる。イムノグロブリン遺伝子転座を伴う疾患では、イムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子の発現が異常に亢進することが、発症や症状の進行に関与しており、Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与により、該パートナー遺伝子がコードする蛋白質の分解が促進され、該疾患の治療を行うことができる。



WO 2005/018674 A1

明 細 書

イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬

技術分野

- 5 本発明は、イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬、イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞の増殖阻害剤およびイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の分解の促進剤に関する。

背景技術

- 10 ヒートショック蛋白質（以下、Hsp と略す）は、細胞が熱ショック等のストレス環境にさらされた時に細胞内で発現する一連の蛋白質群であり、その分子量によって Hsp90、Hsp70、Hsp60 などのファミリーに分類される。これらの蛋白質は分子シャペロン（chaperone）とも呼ばれ、一般的には蛋白質のフォールディング、膜透過、会合、凝集の抑制等がその主な機能と考えられている。Hsp90 は分子量約 90kDa の Hsp からなる Hsp の
- 15 ファミリーであり、真核生物の Hsp90 ファミリーに属する Hsp としては、Hsp90 α 、Hsp90 β 、Grp94、Hsp75/TRAP1 などが同定されている。以下、Hsp90 ファミリーに属する Hsp を総称して Hsp90 とよぶ。

- 近年 Hsp90 が細胞増殖や癌化に関わる分子と特異的に複合体を形成し、細胞周期や細胞増殖シグナルに関与していることが明らかにされている。Hsp90 と特異的に複合体を形成する蛋白は Hsp90 クライアント（client）蛋白質と呼ばれる。Hsp90 クライアント蛋白質の細胞内での機能や安定性の保持には、Hsp90 との結合が必要であると考えられている。
- 20 例えば、ステロイドホルモン受容体（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体など）、非受容体型チロシンキナーゼ（Src、Lck など）、受容体型チロシンキナーゼ（EGF 受容体、ErbB2 など）、セリンスレオニンキナーゼ〔Raf-1、サイクリン依存性キナーゼ（Cdk）4、Cdk6 など〕、遺伝子の転座に由来する融合蛋白質（Bcr-Abl、NPM-ALK など）等が Hsp90 クライアント蛋白質として知られている。Hsp90 の機能を制御することによって Hsp90 と特異的に結合するこれら分子の関わる細胞内情報伝達を変動させることができる事が知られている〔Pharmacol. Ther., 79, 129-168 (1997); Biochem. Pharmacol., 56, 675-682 (1998); Invest. New Drugs, 17, 361-373 (1999)〕。

- 30 ラディシコール（Radicalicol）ならびにその誘導体は Hsp90 の N 末端に位置する ATP/ADP 結合領域に結合し、その機能を阻害することが明らかにされている〔Cell Stress Chaperones, 3, 100-108 (1998); J. Med. Chem., 42, 260-266 (1999)〕。また、ゲルダナマイシン（Geldanamycin）、ハービマイシン（Herbimycin）A などのアンサマイシン系化合物とその誘導体〔Cell, 89, 239-250 (1997); J. Natl. Cancer Inst., 92, 242-248 (2000)〕、プリン誘導体（WO 02/36075）なども Hsp90 の N 末端の同じ領域に結合する化合物として報告されている。Hsp90 は、p50/Cdc37、p23 などの共役分子とともに、前述の Hsp90 クライアント蛋白質と分子複合体を形成して機能するが、これらの低分子化合物は、Hsp90 の N 末端の ATP/ADP 結合領域に結合することにより、Hsp90 を含む分子複合体の構成を変化させ、その結果、Hsp90 クライアント蛋白質の機能、細胞内局在、あるいは細胞内安定性などを変化させることにより、癌細胞の増殖抑制、アポトーシス誘導をはじめとする種々
- 40

の生物活性を示すと考えられている〔Invest. New Drugs, 17, 361-373 (1999)〕。ノボビオシン (Novobiocin) などのクマリン系化合物は、Hsp90 のC末端領域 (380~728 番アミノ酸に含まれる) に結合することにより、上記のN末端に結合する低分子化合物と同様の効果を示すことが報告されている〔J. Natl. Cancer Inst., 92, 242-248 (2000)〕。ゲルダナマイシン誘導体〔Invest. New Drugs, 17, 361-373 (1999)〕およびラディシコール誘導体〔Cancer Res., 59, 2931-2938 (1999); Blood, 96, 2284-2291 (2000); Cancer Chemother. Pharmacol., 48, 435-445 (2001)〕は、動物モデルにおいても抗腫瘍効果を示すことが報告されている。

Bcr-Abl、NPM-ALK などの遺伝子の転座に由来する融合蛋白質の安定性がHsp90 阻害作用を有する化合物により減少すると考えられることから、Hsp90 阻害作用を有する化合物により、白血病や固形腫瘍等の遺伝子の転座がみられる疾患の治療を行うことが提唱されている (WO 02/069900)。

B細胞系 (形質細胞も含む) の腫瘍では、第14番染色体のq32領域 (以下、14q32と表記する) 上のイムノグロブリン遺伝子の転座を伴うことが多いことが報告されている。例えば、多発性骨髄腫の場合、病期の進展とともに14q32上のイムノグロブリン遺伝子の転座がみられる割合は高くなり、患者から採取した腫瘍細胞の14q32上のイムノグロブリン遺伝子の転座を調べた場合、骨髄腫前病変と考えられている単クローン性免疫グロブリン血症患者では50%、髄内性骨髄腫患者では60~65%、髄外性骨髄腫患者では70~80%に、また株化された骨髄腫細胞では90%以上に転座があることが報告されている〔Oncogene, 20, 5611-5622 (2001)〕。

14q32上のイムノグロブリン遺伝子と転座を起こす相手の染色体領域と、その領域上の転座の相手となる遺伝子 (パートナー遺伝子) の主なものとしては、11q13上のサイクリン (cyclin) D1 遺伝子、6p21上のサイクリン D3 遺伝子、4p16上のFGFR3 (繊維芽細胞増殖因子受容体3) 遺伝子およびMMSET (多発性骨髄腫SETドメイン) 遺伝子、16q23上のc-maf 遺伝子などがあげられる〔Oncogene, 20, 5611-5622 (2001)〕。また、6p25上のMUM1/IRF-4 (多発性骨髄腫癌遺伝子1/インターフェロン制御因子4) 遺伝子、1q21-24上のIRTA1 (イムノグロブリンスーパーファミリー受容体転座関連遺伝子1) 遺伝子およびIRTA2 遺伝子、20q12上のmafB 遺伝子等も14q32上のイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子となることがこれまでに報告されている〔Oncogene, 20, 5611-5622 (2001)〕。14q32上のイムノグロブリン遺伝子の転座の結果生じた異常染色体上では、転座のパートナー遺伝子上にコードされている蛋白質 (cyclin D1、FGFR3、MMSET、c-maf、cyclin D3、IRF-4、IRTA1、IRTA2、mafB など) が、第14番染色体のイムノグロブリン遺伝子エンハンサー下で異常に発現上昇し細胞の癌化に関与すると考えられている

〔Oncogene, 20, 5611-5622 (2001)〕。さらに、コードする蛋白質は同定されていないものの、14q32上のイムノグロブリン遺伝子の転座の相手となることが知られている染色体領域として1q10-12、2p23、3q21、4q22-33、9q13、11q23、20q12、21q22、22q12なども報告されており、これらの染色体領域と14q32上のイムノグロブリン遺伝子との転座の結果生じる遺伝子発現異常に関しても癌化に関与している可能性が考えられる〔Oncogene, 20, 5611-5622 (2001)〕。

しかしながら、14q32 上のイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う癌に対する従来の治療では、一般的な化学療法剤が用いられ、イムノグロブリン遺伝子の転座の結果、発現異常を生じた転座のパートナー遺伝子がコードする分子を標的にした特異的治療法は行われていない。例えば多発性骨髄腫の場合、その治療目的で一般的に DNA アルキル化剤〔メルファラン (melphalan)、シクロフォスファミド (cyclophosphamide)、N,N'-ビス (2-クロロエチル) -N-ニトロソウレア (BCNU) など〕、トポイソメラーゼ阻害剤〔ドキシソルビシン (doxorubicin)、エトポシド (etoposide) など〕、グルココルチコイド〔プレドニゾン (predonisone)、デキサメタゾン (dexamethasone) など〕、チューブリン阻害剤〔ビンクリスチン (vincristine) など〕等が単剤あるいは併用で用いられている。治療当初はこれら化学療法剤による抗腫瘍効果がみられるものの、その後再発、薬剤耐性化などを生じるため、5 年生存率 28%、10 年生存率 3% と従来の治療薬のみで十分な薬効が得られているとは言えない〔Oncogene, 20, 5611-5622 (2001); Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program), 157-177 (2001)〕。

Hsp90 阻害作用を有する化合物であるゲルダナマイシンが、種々の多発性骨髄腫細胞株や患者から得た多発性骨髄腫細胞の増殖を阻害すること〔Blood, 98, 1587 (2001)〕、およびゲルダナマイシンの誘導体である 17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシンの投与により、多発性骨髄腫細胞を移植したマウスの生存日数が延長したこと〔Blood, 100, 392 (2002)〕が報告されているが、Hsp90 とイムノグロブリン遺伝子の転座との関係には言及しておらず、Hsp90 阻害作用を有する化合物が、イムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質を標的とすることを示唆するものではない。

Bcr-Abl、NPM-ALK などの遺伝子の転座に由来する融合蛋白質が Hsp90 クライアント蛋白質であることは知られているが、転座の結果生ずる異常遺伝子がコードする蛋白質が全て Hsp90 クライアント蛋白質であるかどうかは不明である。14q32 上のイムノグロブリン遺伝子の転座の結果、発現異常を生じた転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質についても、Hsp90 クライアント蛋白質であるかどうか、その機能や細胞内での安定性が Hsp90 との結合に依存するかどうかは従来明らかにされていない。また、Hsp90 阻害作用を有する化合物がイムノグロブリン遺伝子の転座を有する癌細胞に対し抗腫瘍効果を示すという報告は無い。

30 発明の開示

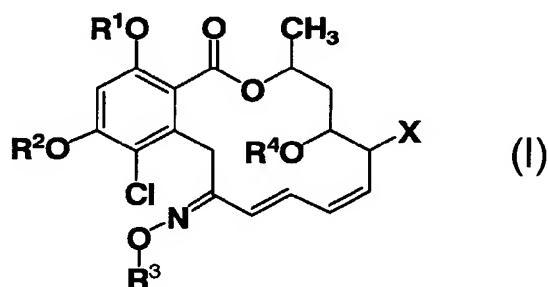
本発明は、多発性骨髄腫のようなイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患に対し、新たなメカニズムに基づく治療薬を提供することを目的とする。本発明は以下の (1) ~ (16) の発明に関する。

(1) Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬。

(2) Hsp90 阻害作用を有する化合物が、Hsp90 α 、Hsp90 β 、Grp94 および Hsp75/TRAP1 のうちの少なくとも一つの Hsp90 に対する阻害作用を有する化合物である (1) に記載の治療薬。

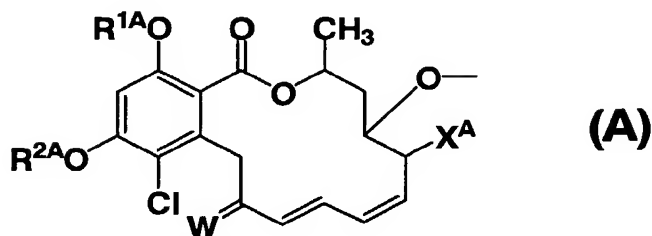
(3) Hsp90 阻害作用を有する化合物が、Hsp90 の ATP/ADP 結合領域に結合する化合物である (1) に記載の治療薬。

(4) Hsp90 の ATP/ADP 結合領域に結合する化合物が、ラディシコールまたは下記一般式 (I) で表されるラディシコール誘導体である (3) に記載の治療薬。



[式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素原子、アルカノイル、アルケノイル、tert-ブチルジフェニルシリル、または tert-ブチルジメチルシリルを表し、 R^3 は $Y-R^5$ {式中、 Y は置換もしくは非置換のアルキレンを表し、 R^5 は $CONR^6R^7$ [式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または NR^8R^9 (式中、 R^8 及び R^9 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基と結合したカルボニル、または置換もしくは非置換のアリールカルバモイルを表す。)] を表し、 R^7 はヒドロキシ、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ前記の R^8 及び R^9 と同義である。) を表すか、または R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、 CO_2R^{12} (式中、 R^{12} は、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す。)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、または置換もしくは非置換のジオキサニルを表す}、 COR^{13} [式中、 R^{13} は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、または $NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} 及び R^{15} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジルを表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)] を表

す。)、または置換もしくは非置換のアリールを表し、
X はハロゲンを表し、R¹ は水素原子、アルカノイル、アルケノイル、または-SO-Z {式中、
Z は式 (A)



10 [式中、R^{1A} 及び R^{2A} はそれぞれ前記の R¹ 及び R² と同義であり、X^A はハロゲンを表し、W は
O または N-O-R^{3A} (式中、R^{3A} は前記の R³ と同義である。) を表す。] を表すか、ま
たは X と R⁴ が一緒になって単結合を表す。]

(5) イムノグロブリン遺伝子の転座が、第 14 番染色体 q32 領域 (14q32) における転座で
ある (1) ~ (4) のいずれか 1 項に記載の治療薬。

15 (6) 14q32 における転座が、t(11;14)(q13;q32)、t(6;14)(p21;q32)、t(4;14)(p16;q32)、
t(14;16)(q32;q23)、t(6;14)(p25;q32)、t(1;14)(q21-24;q32)、t(14;20)(q32;q12)、
t(1;14)(q10-12;q32)、t(2;14)(p13;q32)、t(3;14)(q21;q32)、t(4;14)(q22-33;q32)、
t(9;14)(p13;q32)、t(11;14)(q23;q32)、t(12;14)(p13;q32)、t(14;21)(q32;q22) または
t(14;22)(q32;q12) である (5) に記載の治療薬。

20 (7) 14q32 における転座が、11q13 上のサイクリン D1 遺伝子、6p21 上のサイクリン D3 遺
伝子、4p16 上の FGFR3 遺伝子もしくは MMSET 遺伝子、16q23 上の c-maf 遺伝子、6p25 上の
MUM1/IRF-4 遺伝子、1q21-24 上の IRTA1 遺伝子もしくは IRTA2 遺伝子、または 20q12 上の
mafB 遺伝子をパートナー遺伝子とする転座である (5) に記載の治療薬。

(8) イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患が、造血器腫瘍である (1) ~ (7) のいず
25 れか 1 項に記載の治療薬。

(9) 造血器腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫またはリンパ腫である (8) に記載の治療薬。

(10) Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とし
て含有するイムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞の増殖阻害剤。

30 (11) Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とし
て含有するイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の分解
の促進剤。

(12) イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療用の医薬組成物の製造のための
Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

35 (13) 患者から細胞を採取し、該細胞の染色体においてイムノグロブリン遺伝子の転座が
あるかどうかを調べ、イムノグロブリン遺伝子の転座がある患者を、Hsp90 阻害作用を有
する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を治療薬と
して投与する対象の患者として選択することを特徴とする患者の選別方法。

(14) 患者が、造血器腫瘍の患者である (13) に記載の選別方法。

40 (15) 造血器腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫またはリンパ腫である (14) に記載の選別方
法。

(16) 患者から細胞を採取し、該細胞の染色体においてイムノグロブリン遺伝子の転座があるかどうかを調べ、イムノグロブリン遺伝子の転座がある患者に Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を投与することからなるイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療方法。

5 本発明者らは、Hsp90 阻害作用を有する化合物が、イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞において、転座の結果異常に発現が上昇する転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の細胞内での分解を促進し、該細胞の増殖を抑制することを見いだした。したがって、Hsp90 阻害作用を有する物質またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する薬剤を、多発性骨髄腫のようなイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患に対する治療薬として用いることができる。

10 「転座」とは染色体の一部が、同じ染色体の他の場所または別の染色体に移動している遺伝子異常を意味する。「イムノグロブリン遺伝子の転座」とは、第 14 番染色体上のイムノグロブリン遺伝子の一部または全部を含む染色体の領域が、第 14 番以外の別の染色体または第 14 番染色体の他の場所に移動している遺伝子異常を意味する。なお、「イムノグロブリン遺伝子」には、イントロンを含む転写される領域だけでなく、プロモーターやエンハンサー等の転写制御領域も含まれる。「14q32 における転座」とは、14q32 の領域内で切断された第 14 番染色体の断片が、他の染色体に移動している遺伝子異常を意味する。「パートナー遺伝子」とは、2 本の染色体が切断を受け、互いに融合する相手を交換し、相手の染色体の断片と融合したような転座において、相手の染色体の切断点あるいはその近傍に存在する遺伝子を意味する。領域 a で切断を受けた第 x 番染色体と領域 b で切断を受けた第 y 番染色体が、互いに相手を交換し、相手の染色体の断片と融合した転座は、 $t(x;y)(a;b)$ で表される。この場合、相手の染色体の切断点が存在する領域を「転座のパートナーの染色体領域」とよぶ。以下に本発明を説明する。

1. イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患

25 イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患とは、患者の疾患部位の細胞の染色体にイムノグロブリン遺伝子の転座がある疾患をいう。

イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患であればいかなる疾患でも、Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容する塩を有効成分とする医薬を該疾患の治療薬として用いることができる。

30 イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の例としては、造血器腫瘍があげられ、中でも白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫をあげることができる。特に多発性骨髄腫は、14q32 上のイムノグロブリン遺伝子の転座を高い確率で有するため、Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容する塩を有効成分とする医薬をその治療薬として用いることができる。

35 疾患における、イムノグロブリン遺伝子の転座としては、イムノグロブリン遺伝子の転座であれば、どのような転座でもよいが、特に、イムノグロブリン H 鎖の遺伝子が存在する染色体の 14q32 の領域における転座があげられる。14q32 における転座としては、11q13、6p21、4p16、16q23、6p25、1q21-24、20q121q10-12、2p23、3q21、4q22-33、9q13、11q23、20q12、21q22 および 22q12 のいずれかを 14q32 の転座のパートナーの染色体領域とする、 $t(11;14)(q13;q32)$ 、 $t(6;14)(p21;q32)$ 、 $t(4;14)(p16;q32)$ 、 $t(14;16)(q32;q23)$ 、

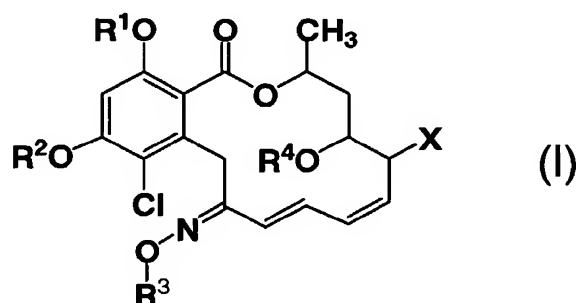
t(6;14)(p25;q32)、t(1;14)(q21-24;q32)、t(14;20)(q32;q12)、t(1;14)(q10-12;q32)、
 t(2;14)(p13;q32)、t(3;14)(q21;q32)、t(4;14)(q22-33;q32)、t(9;14)(p13;q32)、
 t(11;14)(q23;q32)、t(12;14)(p13;q32)、t(14;21)(q32;q22)、t(14;22)(q32;q12)で表さ
 れる転座があげられる。また、これらの14q32における転座には、11q13上のサイクリン
 5 D1 遺伝子、6p21上のサイクリン D3 遺伝子、4p16上のFGFR3 遺伝子およびMMSET 遺伝子、
 16q23上のc-maf 遺伝子、6p25上のMUM1/IRF-4 遺伝子、1q21-24上のIRTA1 遺伝子および
 IRTA2 遺伝子、20q12上のmafB 遺伝子をパートナー遺伝子とする14q32における転座が含
 まれる。これらのイムノグロブリン遺伝子の転座の結果、発現の異常な亢進がおこると考
 えられる蛋白質としては、転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質であるサイクリン
 10 D1、サイクリン D3、FGFR3、MMSET、c-maf、MUM1/IRF-4、IRTA1、IRTA2 および mafB をあげ
 ることができる。

2. Hsp90 阻害作用を有する化合物

本発明に用いる Hsp90 阻害作用を有する化合物は、Hsp90 の機能、例えば Hsp90 クライ
 アント蛋白質と分子複合体を形成する機能を阻害する物質であれば、どのような構造の物
 15 質でもよい。本発明に用いる Hsp90 阻害作用を有する化合物には、Hsp90 に属する Hsp の
 うち、Hsp90 α 、Hsp90 β 、Grp94 および Hsp75/TRAP1 の少なくとも一つの Hsp90 の機能を
 阻害する化合物が含まれる。

Hsp90 阻害作用を有する化合物としては、Hsp90 のN末端に位置する ATP/ADP 結合領域
 に結合し、その機能を阻害する化合物、Hsp90 のC末端領域(380~728番めのアミノ酸に
 20 相当する)に結合することによりその機能を阻害する化合物があげられる。Hsp90 の ATP
 /ADP 結合領域に結合し、その機能を阻害する化合物としては、ラディシコールおよびそ
 の誘導体、ゲルダナマイシン、ハービマイシン A などのアンサマイシン系の化合物とその
 誘導体、WO 02/36075 に記載の Hsp90 と結合するプリン誘導体などがあげられる。Hsp90
 のC末端領域に結合することによりその機能を阻害する薬剤としては、ノボビオシン、ク
 25 ロロビオシン(chlorobiocin)、クメルマイシン(coumermycin) A1 などのクマリン系化
 合物とその誘導体があげられる。ラディシコール、ゲルダナマイシン、ハービマイシン A、
 ノボビオシンはカルピオケム社から購入できる。また、US3595955、J. Biol. Chem., 273,
 822 (1998)等に記載の方法により微生物の培養液から精製し、単離することができる。

ラディシコール誘導体としては、KF58333 [Blood, 96, 2284 (2000)]、KF25706 [Cancer
 30 Res., 59, 2931 (1999)]、特開平 4-226991 号公報に記載のフェノール性水酸基が種々の
 アシル基で修飾された誘導体、WO96/33989 または WO99/55689 に記載のジエノンのオキシ
 ム誘導体、一般式 (I)



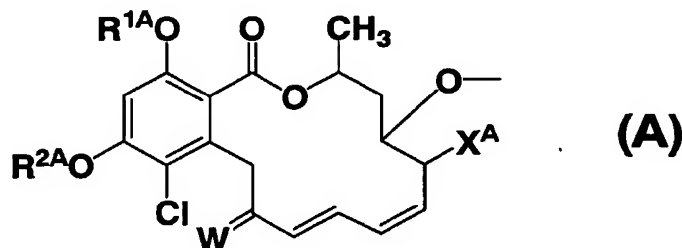
[式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素原子、アルカノイル、アルケノイル、tert-ブチルジフェニルシリル、または tert-ブチルジメチルシリルを表し、

R^3 は $Y-R^5$ {式中、 Y は置換もしくは非置換のアルキレンを表し、 R^5 は $CONR^6R^7$ [式中、 R^6 は、

水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または NR^8R^9 (式中、 R^8 及び R^9 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基と結合したカルボニル、または置換もしくは非置換のアリールカルバモイルを表す。) を表し、 R^7 はヒドロキシ、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ前記の R^8 及び R^9 と同義である。) を表すか、または R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、 CO_2R^{12} (式中、 R^{12} は、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す。)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、または置換もしくは非置換のジオキサニルを表す}、 COR^{13} [式中、 R^{13} は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、または $NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} 及び R^{15} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジルを表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表す。]、または置換もしくは非置換のアリールを表し、

X はハロゲンを表し、 R^4 は水素原子、アルカノイル、アルケノイル、または $-SO-Z$ {式中、 Z は式 (A)



〔式中、 R^{1A} 及び R^{2A} はそれぞれ前記の R^1 及び R^2 と同義であり、 X^A はハロゲンを表し、 W は 0 または $N-O-R^{3A}$ (式中、 R^{3A} は前記の R^3 と同義である。) を表す。〕を表すか、または X と R^4 が一緒になって単結合を表す。〕で表されるラディシコール誘導体があげられる。以下、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と称する。

- 5 化合物 (I) の各基の定義において、特に断らない限り、低級とは炭素数 1~8 まで、高級とは炭素数 9~30 までを表す。

アルカノイルとしては、炭素数 1~30 の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、カプロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、及びステアロイル等があげられる。アルケノイルとしては、炭素数
10 3~30 の直鎖または分岐状の、例えばアクリロイル、メタクルロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、パルミトレオイル、リノレオイル、及びリノレノイル等があげられる。低級アルキル及び低級アルコキシのアルキル部分としては、直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、及びイソ
15 オクチル等があげられ、さらにその炭素原子の一つがケイ素原子に置き換えられていてもよい。高級アルキルとしては、直鎖または分岐状の、例えばデカニル、ドデシル、及びヘキサデシル等があげられる。アルケニルとしては、炭素数 2~30 の直鎖または分岐状の、例えばビニル、アリル、1-プロベニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ヘキセニル、1,3-ペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、ドデセニル、及びヘキサデセニル等があげられる。
20 低級シクロアルキルとしては、炭素数 3~8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチル等があげられる。アリールとしては、例えばフェニル、及びナフチル等があげられ、アロイル及びアリールカルバモイルにおけるアリールはこれと同義である。複素環基としては、脂環式複素環基、芳香族複素環基等があげられ、例えばピリドニル、ピロリドニル、ウラシリル、ジオキサニル、ピロリル、
25 テトラゾリル、ピロリジニル、チエニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピベリジノ、ピリジル、ホモピペラジニル、ピラゾリル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、フリル、ピベリジル、キノリル、フタラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、及びピリミジニル等があげられる。複素環基と結合したカルボニルにおける複素環基部分は上記と同義であり、カルボニルまで併せた基名としては、
30 例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、及びイソニコチノイル等があげられる。 R^6 と R^7 及び R^{14} と R^{15} がそれぞれ隣接する窒素原子と一緒に形成する置換もしくは非置換の複素環基としては (該複素環基には、さらに酸素原子、硫黄原子、または他の窒素原子が含まれてもよい)、例えばピロリジル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピベリジノ、ホモピペラジニル、インドリニル、イソイ
35 ンドリニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、インドリル、及びイソインドリル等があげられる。アルキレンとしては、前記の低級アルキル及び高級アルキルのアルキル部分における基から水素原子を一つ除いた基があげられる。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素の各原子があげられる。

置換低級アルキル、置換高級アルキル、置換アルケニル、置換低級アルコキシ、及び置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 の、ヒドロ

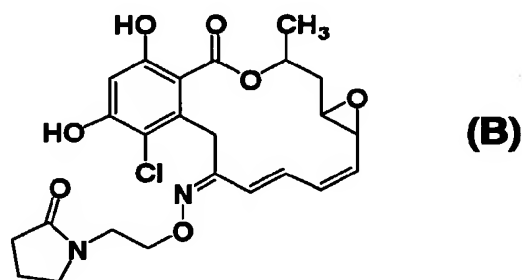
キシ、低級シクロアルキル、低級シクロアルケニル、低級アルコキシ、低級アルカノイル
 オキシ、アジド、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、モノもしくはジ低級アル
 カノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルア
 ミノ、ハロゲン、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置
 5 換の複素環基、環状イミド（但し、イミドの窒素原子に結合している水素原子を除いてで
 ける基を表す。）、または $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ （式中、 R^{16} 及び R^{17} は同一または異なって、水素原子、ヒ
 ドロキシ、低級アルキル、低級シクロアルキル、高級アルキル、アルケニル、低級アルコ
 キシ、アリール、複素環基、または $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ （式中、 R^{18} 及び R^{19} は同一または異なって、水素、
 低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、低級アルカノイル、アロイル、
 10 複素環と結合したカルボニル、またはアリールカルバモイルを表す。）を表す。）、 CO_2R^{20} （式
 中、 R^{20} は、水素原子、低級アルキル、高級アルキル、低級シクロアルキル、アルケニル、
 置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す。）、または
 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ （式中、 n は 1 から 10 の整数を表す。）があげられる。

置換アルキレンにおける置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 の、ヒドロキシ
 15 シ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、アミノ、モノもしくはジ低級ア
 ルキルアミノ、モノもしくはジ低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミ
 ノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン、低級アルカノイル、置換もしくは
 非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、
 置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシリル、置換もしくは非
 20 置換のビペリジル、置換もしくは非置換のビペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニ
 ル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは
 非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、または置換もしくは非
 置換のジオキサニル、環状イミド（但し、イミドの窒素原子に結合している水素原子を
 除いてできる基を表す。）、 $\text{CONR}^{18}\text{R}^{17}$ （式中、 R^{16} 及び R^{17} は前記と同義である。）、または CO_2R^{20}
 25 （式中、 R^{20} は前記と同義である。）があげられる。

置換低級シクロアルキル、置換アリール、置換複素環基、置換アロイル、置換複素環と
 結合したカルボニル、置換アリールカルバモイル、置換ピリジル、置換ピリドニル、置換
 ピロリドニル、置換ウラシリル、置換ビペリジル、置換ビペリジノ、置換ピロリジニル、
 置換モルホリノ、置換モルホリニル、置換ピペラジニル、置換チオモルホリノ、置換ジオ
 30 キソラニル、及び R^6 と R^7 及び R^{14} と R^{15} がそれぞれ隣接する窒素原子と一緒に形成す
 る複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 の、ヒドロキシ、低
 級アルキルもしくは複素環置換低級アルキル（但し、本複素環は低級アルキルで置換され
 てもよい。）、高級アルキル、アルケニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルケニル、
 低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、ア
 35 ミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、モノもしくはジ低級アルカノイルアミノ、低
 級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン、低
 級アルカノイル、アリール、複素環基、環状イミド（但し、イミドの窒素原子に結合して
 いる水素原子を除いてできる基を表す。）、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ （式中、 R^{16} 及び R^{17} は前記と同義である。）、
 CO_2R^{20} （式中、 R^{20} は前記と同義である。）、または $\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ （式中、 R^{21} 及び R^{22} は同一または
 40 異なって、水素原子または低級アルキルを表す。）があげられる。ここで低級アルキル、高

級アルキル、アルケニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、アリール、アロイル、アリールカルバモイル、複素環基、及び複素環が結合したカルボニルはそれぞれ前記と同義である。モノもしくはジ低級アルキルアミノ、低級アルコシカルボニル、及び低級アルコシカルボニルアミノ、及び低級アルコシ低級アルコシにおける低級アルキルは前記と同義である。低級アルケニルオシカルボニルアミノにおける低級アルケニルは前記アルケニルにおける炭素数 2~8 までの、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ヘキセニル、1,3-ペンタジエニル、及び 1,3-ヘキサジエニル等があげられる。低級シクロアルケニルとしては、炭素数 4~8 の、例えば 2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、及び 1,3-シクロペンタジエニル等があげられる。低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、及びモノもしくはジ低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイルは、前記アルカノイルにおける炭素数 1~8 の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、及びカプロイル等があげられる。環状イミドとしては、例えばフタルイミド、スクシンイミド、及びグルタルイミド等があげられる。

なお、KF58333 は一般式 (I) において、 R^1 および R^2 が水素原子であり、 R^3 が 1-エチル-2-ピロリドニル基であり、X と R^4 が一緒になって単結合を表している下記式 (B) で表される化合物である。

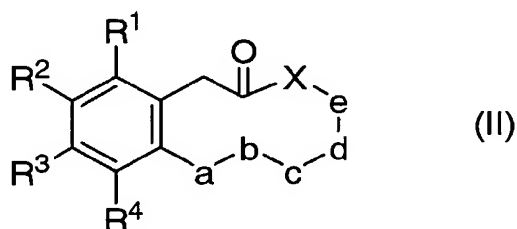


KF58333 および化合物 (I) は WO 98/18780 に記載の方法により製造することができる。特開平 4-226991、WO96/33989、WO99/55689 に記載のラディシコール誘導体はそれぞれ、特開平 4-226991、WO96/33989、WO99/55689 に記載の方法により合成することができる。

アンサマイシン系の化合物の誘導体としては、17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17-AAG)、US4261989、US5387584、US5932566 に記載の化合物等があげられ、US4261989、US5387584、US5932566 に記載の方法により合成することができる。また、17-AAG はカルビオケム社から購入できる。Hsp90 と結合するプリン誘導体は、WO 02/36075 に記載の方法により製造することができる。

Hsp90 阻害作用を有する化合物としては、さらに以下の (1) ~ (4) に示す化合物等があげられる。

(1) 一般式 (II)



{式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換のアロイルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルオキシ、カルバモイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアミノ、カルバモイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルカルバモイルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルカルバモイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、

X は酸素原子、硫黄原子、 $-N(R^5)-$ (式中、 R^5 は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) または $-CH_2-$ を表し、

a は $-CR^{a1}R^{a2}-$ [式中、 R^{a1} および R^{a2} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、 $-O(C=O)R^{a3}$ (式中、 R^{a3} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルアミノを表す)、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、 R^{a1} と R^{a2} が一緒になって酸素原子 ($=O$)、 $=NOR^{a4}$ (式中、 R^{a4} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) または $-O(CH_2)_rO-$ (式中、 r は 2 または 3 を表す) を表す]、置換もしくは非置換のアリレン、置換もしくは非置換の二価の複素環基または結合を表し、

b は $-(CR^{b1}R^{b2})_m-$ [式中、 m は 0~5 までの整数を表し、 R^{b1} および R^{b2} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表すか、 R^{b1} と R^{b2} が一緒になって酸素原子 ($=O$) を表す] または $-CHR^{b3}CR^{b4}R^{b5}-$ (式中、 R^{b3} 、 R^{b4} および R^{b5} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、 R^{b3} と R^{b4} が一緒になって結合または酸素原子を表すか、または R^{b4} と R^{b5} が一緒になって酸素原子 ($=O$) を表す) を表し、

c は $-(CR^{c1}R^{c2})_n(CHR^{c3}CR^{c4}R^{c5})_p-$ (式中、 n および p はそれぞれ前記 m と同義であり、 R^{c1} お

よび R^{c2} はそれぞれ前記 R^{a1} および R^{a2} と同義であり、 R^{c3} 、 R^{c4} および R^{c5} はそれぞれ前記 R^{b3} 、 R^{b4} および R^{b5} と同義である) を表し、

d は $-(CR^{d1}CR^{d2})_q-$ (式中、 q は前記 m と同義であり、 R^{d1} および R^{d2} はそれぞれ前記 R^{a1} および R^{a2} と同義である) または $-CHR^{d3}CR^{d4}R^{d5}-$ (式中、 R^{d3} 、 R^{d4} および R^{d5} はそれぞれ前記 R^{b3} 、 R^{b4} および R^{b5} と同義である) を表し、

e は $-CR^{e1}R^{e2}-$ (式中、 R^{e1} および R^{e2} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) を表す} で表される環状フェニル酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

一般式 (II) 中の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、低級アルキルカルバモイルアミノ、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、低級アルキルチオおよび低級アルコキシカルボニルオキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1~8 のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等、および例えば炭素数 3~8 のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。ジ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシおよびジ低級アルキルカルバモイルアミノにおける 2 個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2~8 のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクチル等があげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2~8 のアルキニル、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプテニル、オクチニル等があげられる。

低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシおよび低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1~7 のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等があげられる。

アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アリールチオ、アロイルおよびアロイルオキシのアリール部分としては、例えば炭素数 6~14 のアリール、より具体的にはフェニル、インデニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

アラルキル、アラルキルオキシおよびアラルキルアミノのアラルキル部分としては、例えば炭素数 7~15 のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等があげられる。

複素環基としては、芳香族複素環基および脂環式複素環基があげられ、芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子

を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、より具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、
5 ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ブリニル等があげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、
10 3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル
15 等があげられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

アリーレンは、前記アリールから水素原子を1つ除いた基を表し、二価の複素環基は、前記複素環基から水素原子を1つ除いた基を表す。

置換低級アルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルコキシ、
20 置換低級アルカノイルオキシ、置換低級アルコキシカルボニルオキシ、置換低級アルキルアミノ、置換ジ低級アルキルアミノ、置換低級アルカノイルアミノ、置換低級アルカノイル、置換低級アルキルアミノカルボニルオキシ、置換ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、置換低級アルキルスルホニルアミノ、置換低級アルキルカルバモイルアミノ、置換ジ低級アルキルカルバモイルアミノ、置換低級アルコキシカルボニルアミノ、置換低級アルキルチオおよび置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基としては、例えば同一または異なって、置換数1~3のヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ等があげられる。置換基の置換位置は特に限定されない。ここで、低級アルコキシは前記と同義であり、置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば置換数1~3のヒドロキシ等があげられる。

置換アロイルオキシ、置換アラルキルオキシ、置換アリール、置換アロイル、置換アラルキル、置換アリールオキシ、置換アリールアミノ、置換アラルキルアミノ、置換アリールチオ、置換複素環基、置換アリーレンおよび置換二価の複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって、置換数1~3のヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ等があげられる。置換基の置換位置は特に限定されない。ここで、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルキルおよび低級アルコキシは、それぞれ前記と同義であり、置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば同一または異なって、
40 置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン等があげられ、ハロゲンは前記と同義である。

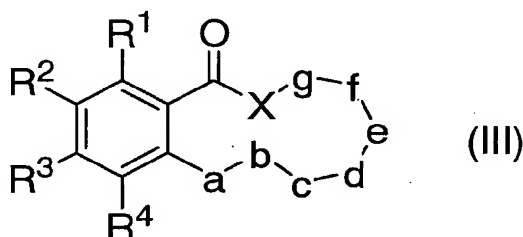
以下、一般式 (II) で表される化合物を化合物 (II) と称する。

<製造法>

化合物 (II) は、例えば文献〔特開 2000 - 287697; Tetrahedron, 54, 15937-15958 (1998); Chin. Chem. Lett., 5, 481-484 (1994); Heterocycles, 32, 307-310 (1991); Tetrahedron Lett., 30, 2241-2244 (1989); Chem. Lett., 589-592 (1990); 日本化学会誌, 5, 883 - 885 (1981); Agric. Biol. Chem., 40, 1663-1664 (1976); J. Chem. Soc. C., 10, 947-948 (1967) 等〕に記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

さらに、有機合成化学で常用される公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕によって各官能基を変換して種々の化合物 (II) を製造することもできる。また、必要に応じて各官能基の保護、脱保護〔例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕等を組み合わせ、種々の官能基を有する目的化合物を製造することができる。

(2) 一般式 (III)



{式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換のアロイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルオキシ、カルバモイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアミノ、カルバモイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノスルホニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、

X は、酸素原子、硫黄原子または $-N(R^5)-$ (式中、 R^5 は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) を表し、

a は $-(CR^{a1}R^{a2})_m-$ (式中、 m は 0~5 の整数を表し、 R^{a1} および R^{a2} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表すか、 R^{a1} と R^{a2} が一緒になって酸素原子 (=O) を表す)、 $-CHR^{a3}CR^{a4}R^{a5}-$ (式中、 R^{a3} 、 R^{a4} および R^{a5} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは

は非置換の低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニルを表すか、 R^{a3} と R^{a4} が一緒になって結合または酸素原子を表すか、 R^{a4} と R^{a5} が一緒になって酸素原子(=O)を表す)または $-CHR^{a6}Y-$ (式中、 R^{a6} は前記 R^{a3} と同義であり、 Y は前記 X と同義である)を表し、

bは $-(CR^{b1}R^{b2})_n-$ (式中、 n は前記 m と同義であり、 R^{b1} および R^{b2} はそれぞれ前記 R^{a1} および R^{a2} と同義である)を表し、

cは $-(CHR^{c1}CHR^{c2})_p-$ (式中、 p は前記 m と同義であり、 R^{c1} および R^{c2} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシを表すか、 R^{c1} と R^{c2} が一緒になって結合または酸素原子を表す)または $-CHR^{c3}Z-$ (式中、 R^{c3} は前記 R^{a1} と同義であり、 Z は前記 X と同義である)を表し、

dは $-CR^{d1}R^{d2}-$ [式中、 R^{d1} および R^{d2} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、 $-O(C=O)R^{d3}$ (式中、 R^{d3} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、 R^{d1} と R^{d2} が一緒になって酸素原子(=O)、 $=NOR^{d4}$ (式中、 R^{d4} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)または $-O(CH_2)_rO-$ (式中、 r は2または3を表す)を表す]または $-NR^{d4}(C=O)-$ (式中、 R^{d4} は前記 R^5 と同義である)を表し、

eは、 $-CR^{e1}R^{e2}-$ (式中、 R^{e1} および R^{e2} はそれぞれ前記 R^{a1} および R^{a2} と同義である)または $-CHR^{e3}CHR^{e4}-$ (式中、 R^{e3} および R^{e4} はそれぞれ前記 R^{a3} および R^{a4} と同義である)を表し、

fは $-(CR^{f1}R^{f2})_q-$ (式中、 R^{f1} および R^{f2} はそれぞれ前記 R^{a1} および R^{a2} と同義であり、

q は前記 m と同義である)を表し、

gは $-CR^{g1}R^{g2}-$ (式中、 R^{g1} および R^{g2} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表すが、

ただし、

(i) R^1 および R^3 がヒドロキシであり、

R^2 および R^4 が水素原子であり、

Xが酸素原子であり、

$-a-b-c-$ が $-(CH_2)_4-$ または $-CH=CH-(CH_2)_2-$ であり、

eおよびfがそれぞれ $-CH_2-$ であり、かつ

gが $-CH(CH_3)-$ であるとき、

dは $-C(=O)-$ または $-CH(OH)-$ ではなく、

(ii) R^1 がヒドロキシまたはメトキシであり、

R³がヒドロキシであり、

R²およびR⁴が水素原子であり、

Xが酸素原子であり、

—a—b—c—が—CH=CH—(CH₂)₂—であり、

5 —e—f—が—CH₂—であり、かつ

gが—CH(CH₃)—であるとき、

dは—C(=O)—ではない}で表される環状安息香酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

一般式(III)中の各基の定義において、

10 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルオキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、低級アルキルスルホニルアミノ、低級アルキルアミノスルホニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルアミノおよび低級アルキルアミノカルボニルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1
15 ~8のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等、および例えば炭素数3~8のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノカルボニルオキシにおける2個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

低級アルケニルおよび低級アルケニルオキシの低級アルケニル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2~8のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル等があげられる。

25 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2~8のアルキニル、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等があげられる。

低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシおよび低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1~7のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等があげられる。

アリール、アリールオキシ、アリールアミノおよびアロイルオキシのアリール部分としては、例えば炭素数6~14のアリール、より具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

35 アラルキル、アラルキルオキシおよびアラルキルアミノのアラルキル部分としては、例えば炭素数7~15のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等があげられる。

複素環基としては、芳香族複素環基および脂環式複素環基があげられ、芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子
40 を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性

で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、より具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、5 テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、フタルイミド等があげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂環式複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、10 ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル等があげられる。

15 ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルケニルオキシ、置換低級アルカノイルオキシ、置換アロイルオキシ、置換低級アルコキシカルボニルオキシ、置換低級アルキルアミノカルボニルオキシ、置換ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、置換低級アルキルアミノ、置換ジ低級アルキルアミノ、20 置換低級アルカノイルアミノ、置換低級アルキルスルホニルアミノ、置換低級アルキルアミノスルホニルアミノ、置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルカノイル、置換アリール、置換複素環基、置換アラルキル、置換低級アルキルアミノカルボニル、置換アラルキルオキシ、置換アリールアミノおよび置換アラルキルアミノにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、25 ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシ、ホルミル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル等があげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。ここで、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルおよび低級アルコキシカルボニルは、それぞれ前記と同義であり、置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば置換数 1~3 のヒドロキシ等があげられる。

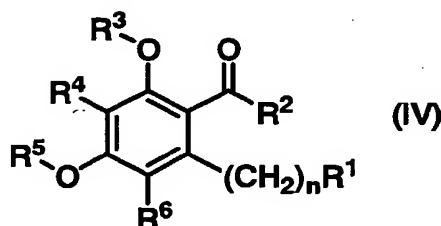
30 以下、一般式 (III) で表される化合物を化合物 (III) と称する。他の式番号の化合物についても同様である。

<製造法>

化合物 (III) は、市販品として入手するか、例えば文献 [US5795910; EP0606044; Chem. Lett., 172-173 (2001); Tetrahedron, 55, 8215-8230 (1999); J. Org. Chem., 43, 2339-2343 (1978); US3954805; US3925423; US3836544; US3810918; US3764614; US3373039; 35 US3373030; US3239347; US3239342; US3239341 等] に記載の方法またはそれらに準じて製造するか、または市販の化合物もしくはこれら文献記載の方法またはそれらに準じて製造される化合物から、さらにこれら文献記載の方法またはそれらに準じて製造することができる。

さらに、有機合成化学で常用される公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕によって各官能基を変換して種々の化合物 (III) を製造することもできる。また、必要に応じて各官能基の保護、脱保護〔例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕等を組み合わせ、種々の官能基を有する目的化合物を製造することができる。

(3) 一般式 (IV)



〔式中、n は 0~10 の整数を表し、

R^1 は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、または R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) または NR^9R^{10} (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である) を表し、 R^2 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R^3 および R^5 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^4 および R^6 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素

環アルキルを表す]

で表されるベンゾイル化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩。

一般式 (IV) の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルキルアミノおよび低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1~8 のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等があげられる。ジ低級アルキルアミノにおける 2 個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2~8 のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、1-プロベニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル等があげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2~8 のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等があげられる。

低級アルカノイルおよび低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1~7 のアルカノイルがあげられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等があげられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

アリール、アリールスルホニル、アリールオキシおよびアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数 6~14 の単環式、二環式または三環式のアリールがあげられ、具体的にはフェニル、インデニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数 7~15 のアラルキルがあげられ、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等があげられる。

複素環基および複素環アルキルの複素環基部分としては、芳香族複素環基および脂環式複素環基があげられる。芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、ベンゾジオキサニル等があげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂環式複素環基、3~8 員の環が縮合した二環ま

たは三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル等があげられる。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3~8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)等があげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル等があげられる。

複素環アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルケニルおよび置換低級アルキニルにおける置換基(A)としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。置換基(A)の例示であげたハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義である。置換基(A)の例示であげた置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン等があげられ、該ハロゲンは前記と同義である。

置換低級アルカノイル、置換低級アルカノイルオキシ、置換シクロアルキル、置換アリール、置換アリールスルホニル、置換アリールオキシ、置換アラルキル、置換アロイル、置換複素環アルキル、置換複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基(B)としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルファニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環カルボニルアルキルオキシ等があげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。置換基(B)の例示であげたハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、

低級アルカノイル、複素環基およびアリールは、それぞれ前記と同義であり、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルファニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、複素環アルキルオキシおよび複素環カルボニルアルキルオキシの複素環基部分およびアルキレンはそれぞれ前記複素環基および前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。置換基(B)の例示であげた置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、シアノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられ、該ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノはそれぞれ前記と同義である。置換基(B)の例示であげた置換複素環アルキルオキシおよび置換複素環カルボニルアルキルオキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、複素環基等があげられ、ここで示したハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシおよび複素環基はそれぞれ前記と同義である。

以下、一般式(IV)で表される化合物を化合物(IV)と称する。

次に、化合物(IV)の製造法について説明する。

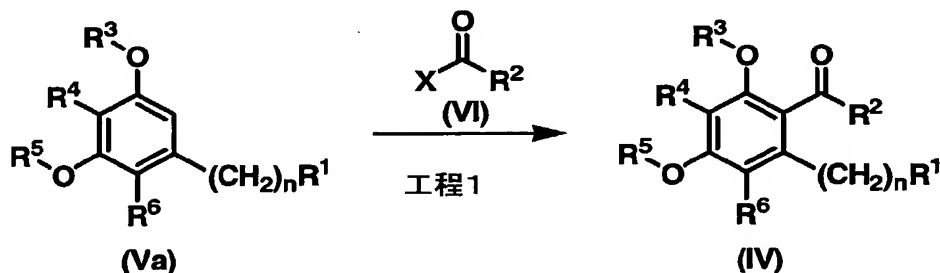
なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等〔例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

<製造法>

化合物(IV)は、例えば以下に示す製造法1~製造法6等によって得ることができる。

製造法1:

化合物(IV)は、例えば以下の工程により製造することができる。



(式中、 $R^1 \sim R^6$ および n はそれぞれ前記と同義であり、 X はヒドロキシまたはハロゲンを表し、該ハロゲンは前記と同義である)

(工程1)

化合物(IV)は、化合物(Va)と1~10当量の化合物(VI)とを、酸存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。

酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、三塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸等があげられ、化合物(Va)に対して、好ましくは1~50当量用いられる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等があげられるが、酢酸、トリフルオロ酢酸等を溶媒として用いることもできる。

反応は、通常 -50°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。また、1～10当量の無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等を添加することにより、反応を促進

5 なお、原料化合物 (Va) は、公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕またはそれらに準じた方法により得ることができる。

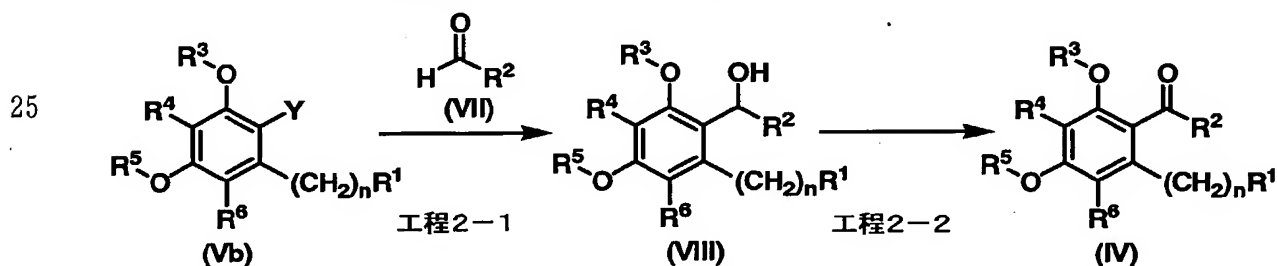
10 原料化合物 (VI) は、市販品として、または公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

15 また、後述の製造法 6 に準じた方法により、化合物 (Va) のうち R^6 が水素原子である化合物 (Va-i) から、化合物 (Va) のうち R^6 が R^{6a} (式中、 R^{6a} は R^6 の定義中、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) である化合物 (Va-ii) を製造することもできる。

20 また、上記工程 1 に準じた方法により、化合物 (Va) のうち R^6 が水素原子である化合物 (Va-i) から、化合物 (Va) のうち R^6 がアセチルである化合物 (Va-iii) を得て、化合物 (Va-iii) を例えばトリフルオロ酢酸中、例えばトリエチルシラン等で処理することにより、化合物 (Va) のうち R^6 がエチルである化合物 (Va-iv) を得ることもできる。

製造法 2 :

化合物 (IV) は、例えば以下の工程により製造することもできる。



30 (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ および n はそれぞれ前記と同義であり、 Y はハロゲンを表し、該ハロゲンは前記と同義である)

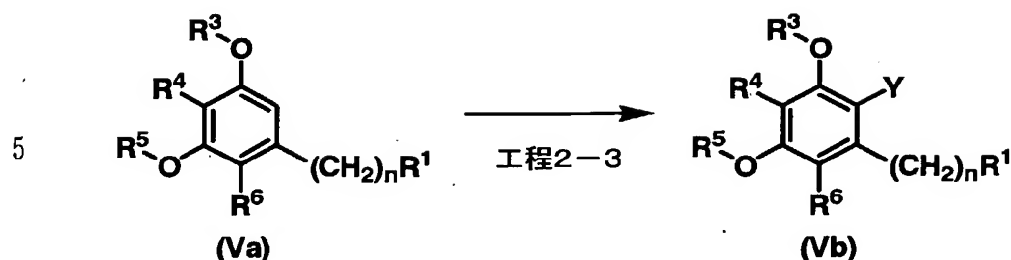
(工程 2-1)

化合物 (VIII) は、化合物 (Vb) を不活性溶媒中、1～5 当量の例えば n -ブチルリチウム等の強塩基で処理した後、化合物 (VII) と反応させることにより得ることができる。

35 不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等があげられる。

反応は、通常 $-78 \sim 30^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～24時間行われる。

40 なお、原料化合物 (Vb) は市販品として、または公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999)等〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができ、例えば以下の工程により製造することもできる。



(式中、 R^1 、 $R^3 \sim R^6$ 、 n および Y はそれぞれ前記と同義である)

10 化合物 (Vb) は、化合物 (Va) を不活性溶媒中、1~2 当量の例えば *N*-ブromoコハク酸イミド、*N*-クロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素等の対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。

15 反応は、通常 0~50°C の間の温度で、5 分間~24 時間行われる。

(工程 2-2)

化合物 (IV) は、化合物 (VIII) を不活性溶媒中、1~10 当量の酸化剤で処理することにより得ることができる。酸化剤としては、例えばクロム酸、二酸化マンガン、ニクロム酸ピリジニウム (PDC; pyridinium dichromate)、1-ヒドロキシ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン=1-オキシド (IBX; 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide) 等が

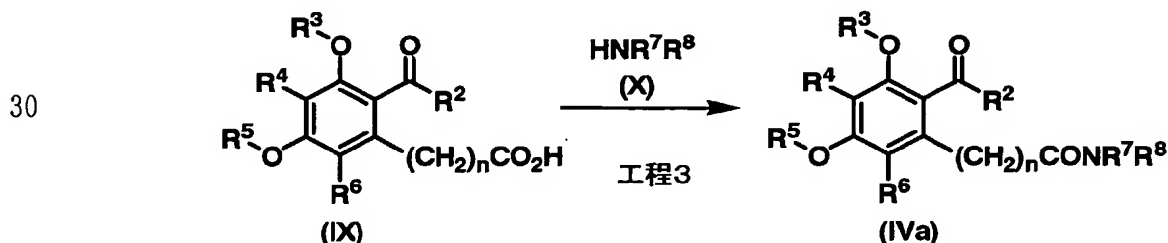
20 あげられる。また、この反応はモレキュラーシーブスの存在下で行ってもよい。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド等があげられる。

反応は、通常 0°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~24 時間行われる。

25 製造法 3 :

化合物 (IV) のうち、 R^1 が CONR^7R^8 である化合物 (IVa) は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、 $R^2 \sim R^8$ および n はそれぞれ前記と同義である)

35 (工程 3)

化合物 (IVa) は、化合物 (IX) と化合物 (X) との縮合反応により得ることができる。

例えば、化合物 (IX) を溶媒中、例えば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシコハク酸イミド等の活性化剤および縮合剤存在下、化合物 (X) と反応させることにより化合物 (IVa) を得ることができる。また、必要に応じて 1~20 当量の塩基を添加して反応

40 を行うことも可能である。通常、化合物 (IX) に対して、縮合剤、活性化剤および化合物

(X) は 1~20 当量用いられ、反応は -20°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1 分間~24 時間行われる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソブチル等のエステル類、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、これらの混合溶媒等があげられる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩、ポリマーバウンド-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、トリフェニルホスフィンオキシド・トリフルオロメタンスルホン酸無水物等があげられる。

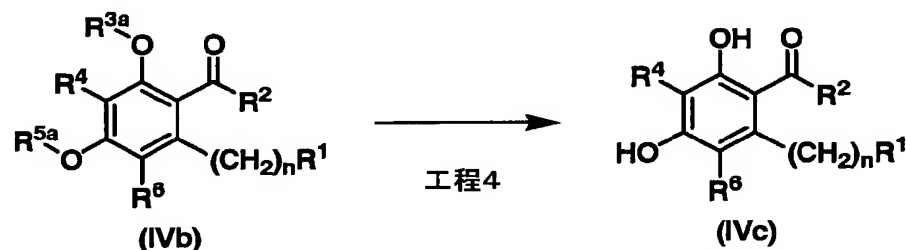
塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等のアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物等があげられる。

また、化合物 (IX) をあらかじめ活性化剤で処理してから反応に用いること、または常法に従って、化合物 (IX) のカルボキシル基を酸塩化物、酸臭化物、p-ニトロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロチオフェノキシカルボニル等の反応性の高い基に変換してから反応に用いることもできる。

なお、原料化合物 (IX) は製造法 1、製造法 2、公知の方法〔例えば、J. Am. Chem. Soc., 93, 6708-6709 (1971) 等〕またはそれらに準じた方法により得ることができ、原料化合物 (X) は市販品としてまたは公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法 4 :

R^3 および R^5 が水素原子である化合物 (IVc) は、 R^3 が R^{3a} (式中、 R^{3a} は前記 R^3 の定義中、水素原子を除いたものと同義である) であり、 R^5 が R^{5a} (式中、 R^{5a} は前記 R^5 の定義中、水素原子を除いたものと同義である) である化合物 (IVb) から、以下の工程によって製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^6 および n はそれぞれ前記と同義である)

(工程 4)

化合物 (IVc) は、化合物 (IVb) を例えばジクロロメタン等の不活性溶媒中、例えば三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化アルミニウム、四塩化チタンまたはそれらの錯体等のルイス酸で処理することにより得ることができる。通常、化合物 (IVb)

に対して、ルイス酸は1~20 当量用いられ、反応は-78°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、1 分間~24 時間行われる。

また、化合物 (IVb) のうち、 R^{3a} および R^{5a} がアリルである化合物 (IVb-i) からは、化合物 (IVb-i) を不活性溶媒中、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム錯体とギ酸アンモニウム等のギ酸塩、例えばトリブチルスズヒドリド等の典型金属水素化物、例えばモルホリン等の二級アミン、例えばジメドン等の活性メチレン化合物等の求核剤で処理することにより化合物 (IVc) を得ることもできる。

不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸、1,4-ジオキサン等があげられる。

これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1 分間~24 時間行われる。

また、化合物 (IVb-i) を、例えば酢酸、ギ酸等の有機酸中またはそれらとテトラヒドロフランの混合溶媒中、例えばトリフェニルホスフィン等の配位子存在下または非存在下、例えば酢酸パラジウム(II)で処理するか、または例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(II)等のパラジウム錯体、二酸化セレン等で処理することにより化合物(IVc)を得ることもできる。

これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1 分間~24 時間行われる。

また、化合物 (IVb) のうち、 R^{3a} および R^{5a} がメトキシメチルである化合物 (IVb-ii) からは、化合物 (IVb-ii) を溶媒中、例えば塩酸、酢酸等の酸で処理することにより化合物 (IVc) を得ることもできる。

溶媒としては、例えば水、メタノール、イソプロピルアルコール等のプロトン性溶媒、これらと1,4-ジオキサン等の不活性溶媒との混合溶媒等があげられる。

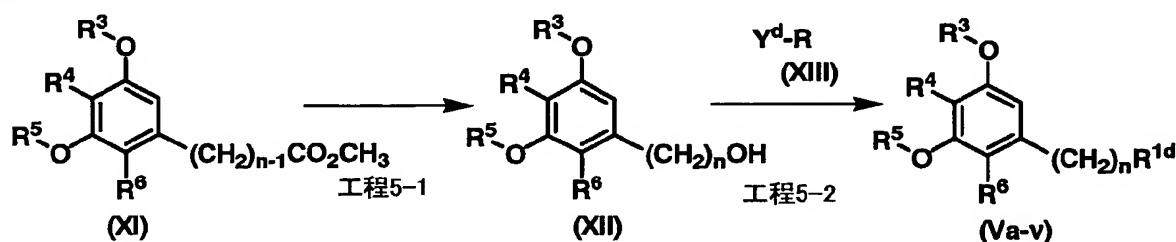
これらの反応は、通常 0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~24 時間行われる。

また、化合物 (IVb) の R^{3a} と R^{5a} が異なる場合には、上記の方法を適宜組み合わせることにより目的とする化合物 (IVc) を得ることもでき、化合物 (IV) のうち、 R^3 と R^5 のどちらか一方が水素原子である化合物 (IVd) は、化合物 (IVb) から上記の方法において例えば試薬の当量数、反応温度等を調整することにより得ることができる。

なお、原料化合物(IVb)は、製造法1、製造法2もしくは公知の方法[例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等] またはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法5：

製造法1または2で原料として使用される化合物 (Va) のうち、 R^1 が置換もしくは非置換の低級アルコキシである化合物 (Va-v) は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、 $R^3 \sim R^6$ および n はそれぞれ前記と同義であり、 Y^d は前記 Y と同義であり、 R は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 R^{1d} は置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、該低級アルキルおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義であり、該置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基と同義である)

(工程 5-1)

化合物 (XII) は、化合物 (XI) を不活性溶媒中、1~5 当量の例えば水素化イソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等があげられる。

反応は、通常 -78°C から用いる溶媒の沸点の間で、5 分間~24 時間行われる。

なお、原料化合物 (XI) は、製造法 1、製造法 2 もしくは公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等〕またはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程 5-2)

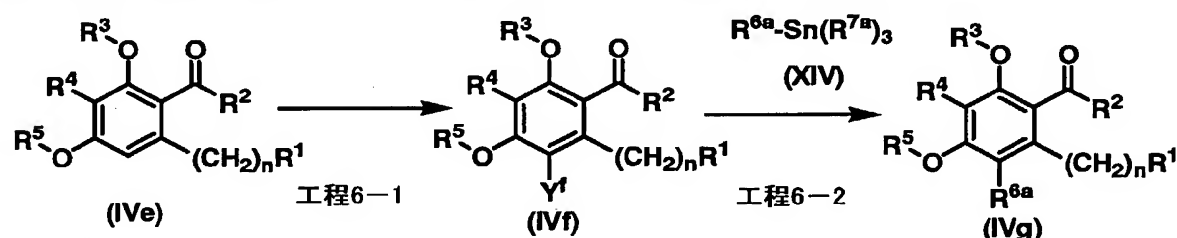
化合物 (VA-v) は、化合物 (XII) を不活性溶媒中、1~5 当量の例えば水素化ナトリウム等で処理した後、1~5 当量の化合物 (XIII) と反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、 N,N -ジメチルホルムアミド等があげられる。

反応は、通常 0°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~24 時間行われる。

製造法 6 :

化合物 (IV) のうち、 R^6 がハロゲンである化合物 (IVf) または R^6 が R^{6a} (式中、 R^{6a} は前記と同義である) である化合物 (IVg) は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 R^{6a} および n はそれぞれ前記と同義であり、 Y^f は前記 Y と同義であり、 R^{7a} は低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である)

(工程 6-1)

化合物 (IVf) は、化合物 (IVe) を不活性溶媒中、1~2 当量の例えば N -ブromoコハク酸イミド、 N -クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素等の対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、 N,N -ジメチルホルムアミド等があげられる。

反応は、通常 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ の間の温度で、5 分間~24 時間行われる。

なお、原料化合物 (IVe) は、製造法 1~4 もしくは公知の方法〔例えば、R. C. Larock,

Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等] またはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程 6-2)

化合物 (IVg) は、化合物 (IVf) を不活性溶媒中、0.01~1 当量の例えばビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド等の存在下、1~5 当量の化合物(XIV)と反応させ、必要に応じて例えば塩酸等の酸で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えば 1,2-ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、これらの混合溶媒等があげられる。

反応は、通常 50°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間~24 時間行われる。

なお、原料化合物 (XIV) は、市販品としてまたは公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等] に記載の方法もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

また、化合物 (IV) は上記の製造法以外にも、例えば国際公開第 01/81288 号、特開平 8-92082 号公報、特開 2001-39968 号公報、米国特許第 6125007 号明細書、J. Antibiot., 55, 61-70 (2002)、J. Am. Chem. Soc., 93, 6708-6709 (1971)、Bioorg. & Med. Chem. Lett., 9 1945-1948 (1999)、Tetrahedron Lett., 43, 291-293 (2002)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 441-448 (1989)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2502-2512 (1977)、J. Chem. Soc. (C), 3899-3902 (1971)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1417-1421 (1974)、Tetrahedron Lett., 22, 267-270 (1981)等に記載の方法またはそれらに準じた方法により得ることもできる。

さらに、化合物 (IV)、原料化合物および中間体化合物における各官能基の変換および置換基に含まれる官能基の変換は、公知の方法〔例えば、R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999)等] またはそれらに準じた方法によって行うことができる。

上記の方法等を適宜組み合わせることで実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (IV) を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法を適当に組み合わせて、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

上記、Hsp90 阻害作用を有する化合物の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を、本発明のイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬に使用することができる。

Hsp90 阻害作用を有する化合物の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

Hsp90 阻害作用を有する化合物の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナト

リウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばグリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

Hsp90 阻害作用を有する化合物の塩を取得したい場合には、Hsp90 阻害作用を有する化合物の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また Hsp90 阻害作用を有する化合物が遊離の形で得られるときは Hsp90 阻害作用を有する化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

また、Hsp90 阻害作用を有する化合物およびその薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物もイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬に使用することができる。

3. Hsp90 阻害作用を有する化合物およびその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬製剤

本発明の Hsp90 阻害活性を有する医薬製剤は、活性成分として Hsp90 阻害活性を有する化合物単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤などがある。

経口投与に適当な、例えばシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。また、錠剤、散剤および顆粒剤などは、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される 1 種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の医薬製剤の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり 0.01 mg~1 g、好ましくは 0.05~50 mg を一日一回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与

の場合、成人一人当たり 0.001~100 mg、好ましくは 0.01~10 mg を一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

Hsp90 阻害作用を有する化合物およびその薬理的に許容される塩は、イムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の細胞内での分解を促進し、減少させる。つまり、Hsp90 は、イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患において、発現が異常に亢進している転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質と結合し、その安定性を保持していると考えられる。Hsp90 阻害作用を有する化合物およびその薬理的に許容される塩は、転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の細胞内での分解の促進剤に用いることができる。

イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患においては、転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の発現が異常に亢進していることが、疾患の発症や進行、あるいは悪性化の原因となっていると考えられる。Hsp90 阻害作用を有する化合物およびその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬製剤は、該蛋白質の細胞内での分解を促進し、減少させることにより、イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の発症や進行、あるいは悪性化を阻害するので、このような疾患の治療薬として用いることができる。

また、イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞では、転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の発現が異常に亢進しているため、細胞増殖が促進されていると考えられる。Hsp90 阻害作用を有する化合物およびその薬理的に許容される塩は、該蛋白質の細胞内での分解を促進し、減少させることにより、イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞の増殖の阻害をすることができる。

イムノグロブリン遺伝子の転座を伴わない疾患の患者には、Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする医薬製剤を投与しても治療効果が期待できないことも考えられるが、疾患によっては、イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患と伴わない疾患が、症状だけでは区別できない場合もある。

患者がイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の患者であるかどうかは、文献[Blood, 94, 2583-2589 (1999)]に記載の方法に基づいて、以下のようにして調べることができる。患者の疾患部位から細胞を採取する。例えば、多発性骨髄腫の場合は骨髄から形質細胞を採取する。採取した細胞を固定化した後、それぞれ異なる波長の 2 種類の蛍光色素で標識したイムノグロブリン遺伝子に特異的なプローブとイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子に特異的なプローブとを用いて、細胞の間期核に対して蛍光インサイチュハイブリダイゼーション (FISH) を行う。イムノグロブリン遺伝子とパートナー遺伝子との転座がある場合は、2 種類の蛍光が隣接している個所が細胞内に検出されるが、転座がない場合は、2 種類の蛍光は隣接せず、別々に検出される。また、染色体 DNA を単離し、その染色体 DNA を鋳型とし、イムノグロブリン遺伝子とパートナー遺伝子にそれぞれに特異的なプライマーを利用した PCR により、転座により生じたイムノグロブリン遺伝子とパートナー遺伝子との融合遺伝子の特異的に検出することにより、転座があるかどうかを調べることができる。

このようにして、イムノグロブリン遺伝子の転座がある患者に対して、Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬を投与することにより、イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療を効果的に行うことができる。

5 図面の簡単な説明

第1図 細胞内における、イムノグロブリン遺伝子の転座パートナー遺伝子がコードする蛋白質の消失作用を示す図である。KMS-11 細胞に KF58333 を添加したときの細胞中の FGFR3 の消失を示す。各レーンは、左から KF58333 非添加の KMS-11 細胞、KF58333 を 4 nmol/L、20 nmol/L、100 nmol/L の濃度になるようにそれぞれ添加した KMS-11 細胞でのウェスタン

10 プロットで、上から、FGFR3、Raf1、Cdk6、Erk-2 をそれぞれ検出した結果を示す。

第2図 KF58333 の KMS-11 細胞に対する増殖阻害を示す。横軸は、KF58333 の濃度 (nmol/L)、縦軸はコントロールに対する生細胞数の割合 (%) を示す。

第3図 KF58333 の KMS-11 細胞移植マウスに対する抗腫瘍効果を示す。横軸は、投与試験開始後の日数、縦軸は、投与試験開始 0 日の腫瘍体積 (V_0) に対する腫瘍体積 (V) の比 (V/V_0) を示す。●は KF58333 を投与したマウス、○はコントロールのマウスでの結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により、さらに具体的に説明するが、本発明は実施例の範囲に限定されるものではない。

実施例 1 Hsp90 阻害作用を有する化合物による細胞内でのイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の消失

イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞において、イムノグロブリン遺伝子の転座により異常な発現の亢進を示すパートナー遺伝子がコードする蛋白質が、Hsp90 阻害作用を有する化合物の添加により細胞内で消失することを、以下のようにウェスタンブロットにより確認した。

125cm² 培養用プラスチックフラスコ(ヌンク社製)中に、10%牛胎児血清を含む RPMI 1640 培地 (以下、培養用培地とよぶ) にて 10,000 細胞/mL に希釈したヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞 [In Vitro Cell. Dev. Biol., 25, 723 (1989)] を 30ml ずつ分注した。KMS-11 細胞は、14q32 上のイムノグロブリン遺伝子と 4p16.3 上の FGFR3 遺伝子との転座の結果、FGFR3 が大量に発現していることが報告されている細胞である [Blood, 90, 4062 (1997)]。ここに Hsp90 阻害作用を有する化合物として、10 mmol/L に調製したラディシコール誘導体 KF58333 [Blood, 96, 2284 (2000)] のジメチルスルフォキシド (以下、DMSO と略す) 溶液を培養用培地でさらに 1/10000 に希釈した溶液 (KF58333 の濃度 1 μ mol/L) を、それぞれ最終濃度 4.0 nmol/L、20 nmol/L、100 nmol/L になるように添加した。コントロールには、KF85333 の溶液を添加しなかった。5%炭酸ガスインキュベーター内で 37°C にて 40 時間培養した後に細胞を 1000G で 5 分間の遠心分離により回収した。

回収した細胞に、冷却した溶解用緩衝液 [50 mmol/L ヘベス (HEPES) NaOH, pH 7.4、250 mmol/L 塩化ナトリウム、1 mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1%ノニデット P-40、1 mmol/L ジチオスレイトール、1 mmol/L フッ化フェニルメチルスルホニル、5 μ g/mL ロイペプチ

ン (leupeptin)] を加えて、4°Cに 30 分間置いて細胞を溶解した後、20000G で 10 分間遠心分離した。得られた上清の蛋白質濃度を測定し、各レーンあたり同一蛋白質量になるよう試料を調製した後、4連で SDS (ドデシル硫酸ナトリウム) -ポリアクリルアミドゲル電気泳動により蛋白質の分離を行なった。

5 各分離された蛋白質試料は、ポリビニリデンジフルオライド膜 (ミリボア社製) に移した後、1 次抗体として、それぞれ抗 FGFR3 抗体 [サンタ・クルズ (Santa Cruz) 社製]、抗 Raf-1 抗体 (サンタ・クルズ社製)、抗 Cdk6 抗体 (サンタ・クルズ社製)、抗 Erk2 抗体 [アップステート・バイオテクノロジー (Upstate Biotechnology) 社製] を加え、膜上の蛋白質と反応させた。その後 2 次抗体として、それぞれの 1 次抗体と反応する酵素標識抗体 [アルカリフォスファターゼ標識抗ウサギ Ig 抗体または抗マウス Ig 抗体、バイオ

10 ラッド (BIO-RAD) 社製] を反応させた。各蛋白質のバンドは、ECF 試薬 [モレキュラー・ダイナミクス (MolecularDynamics) 社製] と反応させた後、フルオルイメジャー (FluorImager、モレキュラー・ダイナミクス社製) にて検出した。

その結果、第 1 図に示すように Hsp90 阻害作用を有する KF58333 の添加によって、既に

15 Hsp90 クライアント蛋白であることが報告されている Raf-1 や Cdk6 が消失するだけでなく、イムノグロブリン遺伝子の転座パートナー遺伝子がコードする FGFR3 が消失していることが確認された。一方、非 Hsp90 クライアント蛋白である Erk2 の蛋白質量には変化が見られなかった。したがって、イムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質は、Hsp90 のクライアント蛋白質となること、該蛋白質が、他の Hsp90 クライアント

20 蛋白質と同様に、Hsp90 阻害作用を有する化合物により、細胞内から選択的に消失することが見いだされた。

実施例 2 Hsp90 阻害作用を有する化合物によるイムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞の増殖阻害

25 KMS-11 細胞においてイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする FGFR3 は、腫瘍の増殖・悪性化に関与していると考えられるので、Hsp90 阻害作用を有する化合物が、FGFR3 を細胞から消失させることにより、細胞の増殖に与える影響を調べた。

96 ウェルマイクロプレート (ヌンク社製) 中に、培養用培地にて 2×10^5 細胞/mL に希釈した KMS-11 細胞を、1 ウェルあたり 50 μ l (10000 個) ずつ分注した。ここに 10 mmol/L

30 に調製した KF58333 の DMSO 溶液を培養用培地で 600nmol/L に希釈し、さらに培養用培地で 1/3 ずつ段階的に希釈した溶液を 50 μ l ずつ、KF58333 の終濃度として、それぞれ 300、100、33.3、11.1、3.70、1.23 nmol/L となるように添加した。コントロールとしては、KF58333 を含まない培養用培地 50 μ L を添加した。その後 5%炭酸ガスインキュベーター内 37°C にて 72 時間培養を行い、生細胞数を以下のようにして測定した。培養終了後、培養用培地で

35 2 倍希釈した XTT[2,3-ビス-(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルフェニル)-(2H)-テトラゾリウム-5-カルボキシアニライド] を、1 ウェルあたり 20 μ L ずつ添加した後、5%炭酸ガスインキュベーター内で 37°C、1 時間培養し、マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 550) を用い、450 nm と 655 nm での吸光度を測定した。各ウェルの 450 nm での吸光度から 655 nm での吸光度を減じた値 (差吸光度) を算出した。生細胞数と差吸光度

40 は比例の関係にあるので、KF58333 を添加しないコントロールの細胞で得られた差吸光度

の値を 100%としたときの、各濃度の KF58333 を添加した細胞で得られた差吸光度の値の割合 (%) を、コントロールに対する生細胞数の割合として算出し、KF58333 の細胞増殖阻害活性を測定した。

第 2 図に示すように、KF58333 は KMS-11 細胞に対し、細胞増殖阻害を示した。また、第 2 図のグラフから細胞増殖を 50%阻害する KF58333 の濃度(GI_{50} 値)を算出した結果、19.8 nmol/L であった。この濃度は、実施例 1 で遺伝子産物の消失を示す KF58333 の濃度とほぼ等しい濃度であり、細胞増殖の阻害が、FGFR3 の消失によることが示唆された。

以上から、Hsp90 阻害作用を有する化合物は、イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞の増殖を阻害し、多発性骨髄腫等のイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬として用いることができることが示された。

実施例 3 Hsp90 阻害作用を有する化合物のイン・ビボでの抗腫瘍効果

イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患のモデルとして、KMS-11 細胞を免疫不全マウスに移植したヒト腫瘍のモデルを用い、イン・ビボでの Hsp90 阻害作用を有する化合物の抗腫瘍効果を調べた。

KMS-11 細胞を、培養用培地を用い、5%炭酸ガスインキュベーター内で 37°Cにて培養し増殖させた。ヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞 Fox C.B-17/Icr-scidJcl マウス (日本クレア) 10 匹に、移植 1 日前に抗アジアロ GM1 抗体を 0.3mg/マウスずつ腹腔内投与した。抗体の投与の 1 日後、そのマウスに、培養した KMS-11 細胞を 1×10^7 細胞/マウスずつ皮下移植した。移植後 14 日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の腫瘍の長径・短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

$$\text{腫瘍体積 } V \text{ (mm}^3\text{)} = \{ \text{長径 (mm)} \times [\text{短径 (mm)}]^2 \} / 2$$

同時に各マウスの体重も測定し、腫瘍体積と体重がランダムになるよう 1 群 5 匹ずつ 2 つの群に分けた。この日を投与試験開始 0 日と定義し、以下のように薬剤投与を開始した。

KF58333 投与群に対しては、投与用溶媒 [N,N,ジメチルアセトアミド (和光純薬社製)、クレモフォア (CREMOPHOR) EL (シグマアルドリッチ社製) および生理食塩水 (大塚製薬社製) を容量比 5:7.5:87.5 で混合した溶液] にて 2.5 mg/mL の濃度で溶解させた KF58333 を、1 日 1 回 5 日間連続でマウス体重 1g あたり 0.01 mL (25 mg/kg) の用量で、尾静脈より静脈内投与した。コントロールの薬剤非投与群には、投与用溶媒のみを KF58333 投与群と同じ容量と回数ずつ静脈内投与した。投与試験開始 4 日、7 日、10 日、14 日、17 日、21 日、24 日後に薬剤非投与群と KF58333 投与群の腫瘍体積を測定し、投与試験開始 0 日の腫瘍体積 (V_0) に対する体積比 (V/V_0) を算出し、比較した。その結果、第 3 図に示すように KF58333 投与群において明らかな腫瘍の増殖の抑制が見られ、KF58333 は抗腫瘍効果を有することが認められた。

以上から、Hsp90 阻害作用を有する化合物の投与により、多発性骨髄腫等のイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患が治療にできること、したがって Hsp90 阻害作用を有する化合物およびその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む医薬を、イムノグロブリン遺伝子転座を伴う疾患の治療薬として用いることができることが示された。

産業上の利用可能性

本発明により、Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、多発性骨髄腫のようなイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患に対する治療薬、イムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞の増殖阻害剤およびイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の分解の促進剤が提供される。

5

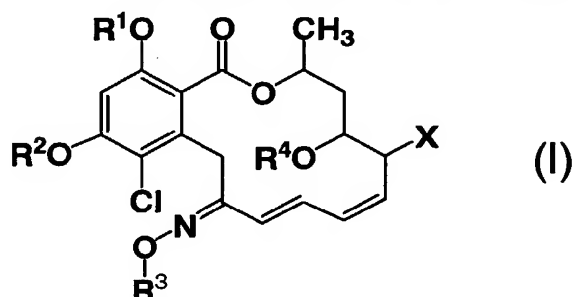
請求の範囲

1. Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療薬。

2. Hsp90 阻害作用を有する化合物が、Hsp90 α 、Hsp90 β 、Grp94 および Hsp75/TRAP1 のうちの少なくとも一つの Hsp90 に対する阻害作用を有する化合物である請求項 1 に記載の治療薬。

3. Hsp90 阻害作用を有する化合物が、Hsp90 の ATP/ADP 結合領域に結合する化合物である請求項 1 に記載の治療薬。

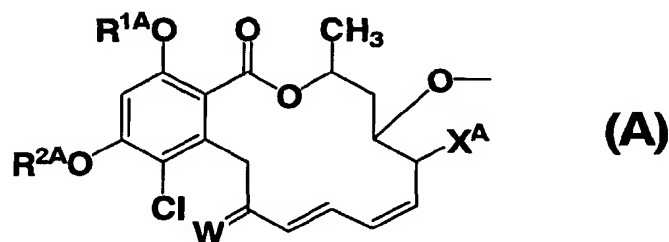
4. Hsp90 の ATP/ADP 結合領域に結合する化合物が、ラディシコールまたは下記一般式 (I) で表されるラディシコール誘導体である請求項 3 に記載の治療薬。



[式中、R¹ 及び R² は同一または異なって水素原子、アルカノイル、アルケノイル、tert-ブチルジフェニルシリル、または tert-ブチルジメチルシリルを表し、

R³ は Y-R⁵ {式中、Y は置換もしくは非置換のアルキレンを表し、R⁵ は CONR⁶R⁷ (式中、R⁶ は、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または NR⁸R⁹ (式中、R⁸ 及び R⁹ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基と結合したカルボニル、または置換もしくは非置換のアリールカルバモイルを表す。)} を表し、R⁷ はヒドロキシ、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または NR¹⁰R¹¹ (式中、R¹⁰ 及び R¹¹ はそれぞれ前記の R⁸ 及び R⁹ と同義である。) を表すか、または R⁶ と R⁷ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する}、CO₂R¹² (式中、R¹² は、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す。)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換

もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、または置換もしくは非置換のジオキソラニルを表す}、COR¹³〔式中、R¹³は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、またはNR¹⁴R¹⁵（式中、R¹⁴及びR¹⁵は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジリルを表すか、またはR¹⁴とR¹⁵が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表す。〕、または置換もしくは非置換のアリールを表し、
 Xはハロゲンを表し、R⁴は水素原子、アルカノイル、アルケノイル、または-SO-Z〔式中、Zは式（A）



〔式中、R^{1A}及びR^{2A}はそれぞれ前記のR¹及びR²と同義であり、X^Aはハロゲンを表し、WはOまたはN-O-R^{3A}（式中、R^{3A}は前記のR³と同義である。）を表す。〕を表す。〕を表すか、またはXとR⁴と一緒にあって単結合を表す。〕

5. イムノグロブリン遺伝子の転座が、第14番染色体q32領域（14q32）における転座である請求項1～4のいずれか1項に記載の治療薬。

6. 14q32における転座が、t(11;14)(q13;q32)、t(6;14)(p21;q32)、t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)、t(6;14)(p25;q32)、t(1;14)(q21-24;q32)、t(14;20)(q32;q12)、t(1;14)(q10-12;q32)、t(2;14)(p13;q32)、t(3;14)(q21;q32)、t(4;14)(q22-33;q32)、t(9;14)(p13;q32)、t(11;14)(q23;q32)、t(12;14)(p13;q32)、t(14;21)(q32;q22)またはt(14;22)(q32;q12)である請求項5に記載の治療薬。

7. 14q32における転座が、11q13上のサイクリンD1遺伝子、6p21上のサイクリンD3遺伝子、4p16上のFGFR3遺伝子もしくはMMSET遺伝子、16q23上のc-maf遺伝子、6p25上のMUM1/IRF-4遺伝子、1q21-24上のIRTA1遺伝子もしくはIRTA2遺伝子、または20q12上のmafB遺伝子をパートナー遺伝子とする転座である請求項5に記載の治療薬。

8. イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患が、造血器腫瘍である請求項1～7のいずれか1項に記載の治療薬。

9. 造血器腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫またはリンパ腫である請求項8に記載の治療薬。

10. Hsp90阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイムノグロブリン遺伝子の転座を有する細胞の増殖阻害剤。

11. Hsp90阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するイムノグロブリン遺伝子の転座のパートナー遺伝子がコードする蛋白質の分解の促進剤。

12. イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療用の医薬組成物の製造のための Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

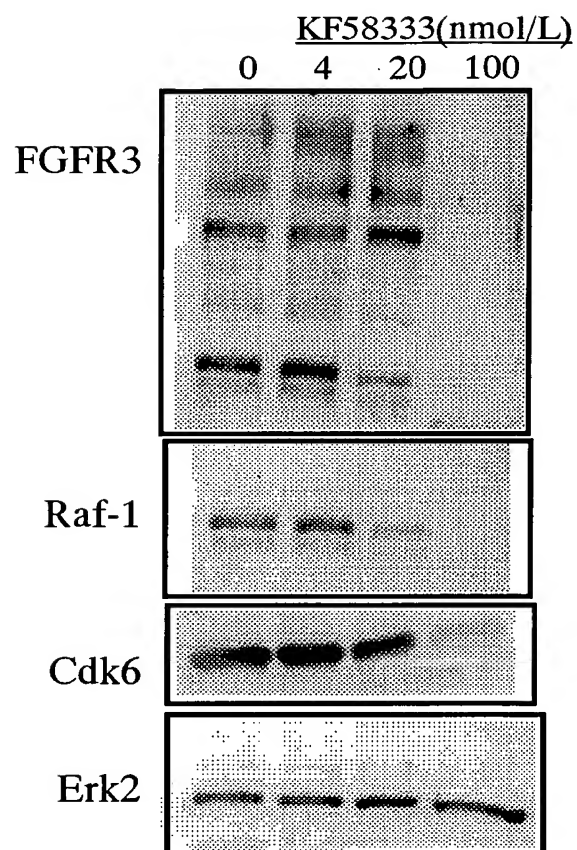
13. 患者から細胞を採取し、該細胞の染色体においてイムノグロブリン遺伝子の転座があるかどうかを調べ、イムノグロブリン遺伝子の転座がある患者を、Hsp90 阻害作用を
5 有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を治療薬として投与する対象の患者として選択することを特徴とする患者の選別方法。

14. 患者が、造血器腫瘍の患者である請求項 13 に記載の選別方法。

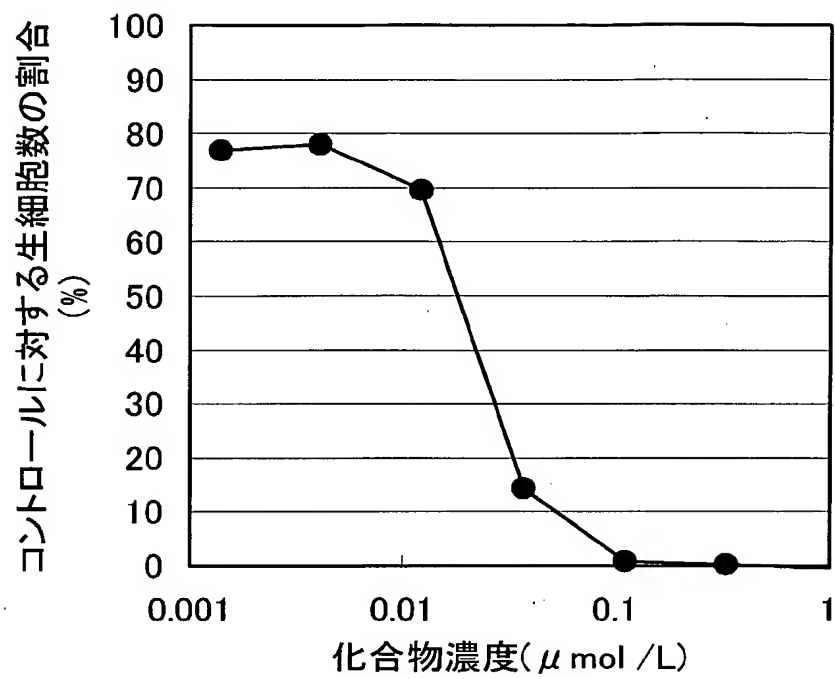
15. 造血器腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫またはリンパ腫である請求項 14 に記載の選別方法。

10 16. 患者から細胞を採取し、該細胞の染色体においてイムノグロブリン遺伝子の転座があるかどうかを調べ、イムノグロブリン遺伝子の転座がある患者に Hsp90 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を投与することを特徴とするイムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患の治療方法。

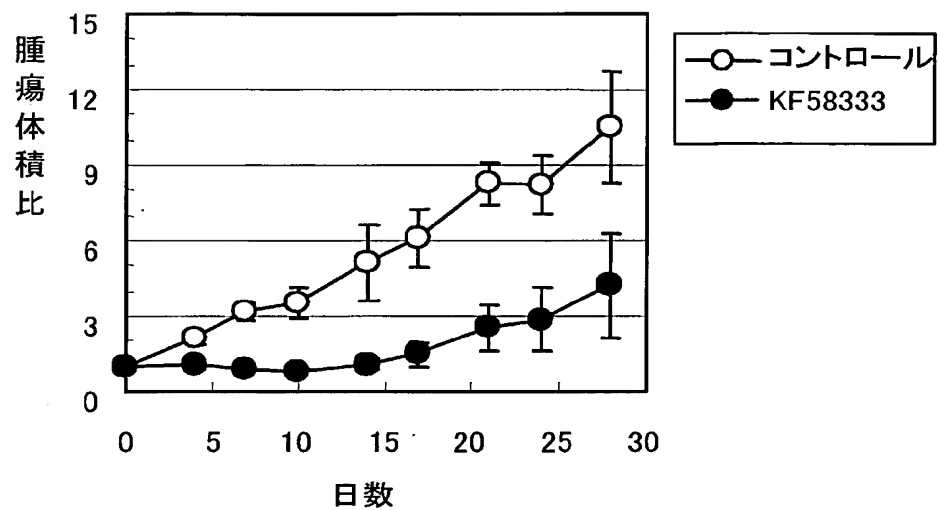
第 1 図



第2図



第3図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/365, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00//
C07D313/00, C07D493/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/365, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00,
C07D313/00, C07D493/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHIOTSU Y. et al., 'Novel oxime derivative of radicicol induce erthroid differentiation associated with preferential G(1) phase accumulation against chronic myelogenous leukemia cells through destabilization of Bcr-Abl with Hsp90 complex.', Blood, (2000), Vol.96, No.6, pages 2284 to 2291; full text; registry no.308244-21-5	1-12
X	SHIOTSU Y. et al., 'Heat shock protein 90-antagonist destabilizes Bcr-Abl/HSP chaperone complex.', Leukemia and Lymphoma, (2002), Vol.43, No.5, pages 961 to 968; full text; registry no.308244-21-5	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November, 2004 (23.11.04)

Date of mailing of the international search report

14 December, 2004 (14.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012418

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/69900 A2 (CONFORMA THERAPEUTICS CORP.), 12 September, 2002 (12.09.02), Full text; Claims 1, 6, 12, 13, 24, 27, 36, 37 & AU 2002/252179 B & EP 1423080 A2	1-12
X	GORRE ME. et al., 'BCR-ABL point mutants isolated patients with imatinib mesylate- resistant chronic myeloid leukemia remain sensitive to inhibitors of the BCR-ABL chaperone heat shock protein 90.', Blood (2002), Vol.100, No.8, pages 3041 to 3044; full text	1-3,5-12
X	Chem.Abstr. (2001), Vol.137, abstract no. 27882 & NAOE T. et al., 'FLT3 tyrosine kinase as a target molecule for selective antileukemia therapy.', Cancer Chemotherapy and Pharmacology, (2001), Vol.48, no.suppl.1, p.S27-S30	1-3,5-12
X	BLAGOSKLONNY MV. et al., 'The Hsp90 inhibitor geldanamycin selectively sensitizes Bcr-Abl- expressing leukemia cells to cytotoxic chemotherapy.', Leukemia, (2001), Vol.15, no.10, pages 1537 to 1543; full text	1-3,5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN: 06 August, 2003 (06.08.03)), abstract no. 2003:356443 abstract & MITSIADES CS et al., 'Hsp90 inhibitors prolong survival in a SCID/NOD mice model of diffuse multiple myeloma: therapeutic implications.', Blood, (2002), Vol.100, No.11, abstract no.392	1-3,5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN: 23 July, 2003 (23.07.03)) abstract no.2003:336889 abstract & YAO Q. et al., 'FLT3 expressing MLL fusion gene leukemias are selectively sensitive to inhibitors of the molecular chaperone hsp90 through destabilization of signal-transduction -associated kinases.', Blood (2002) Vol.100, No.11, abstract no.2192	1-3,5-12
X	DATABASE BIOSIS (ENTRED STN: 13 May, 2002 (13.05.02)) abstract no. 2002:186727 abstract & MITSIADES CS et al., 'The hsp90 molecular chaperon as a novel therapeutic target in hematologic malignancies.', Blood (2001), Vol.98, No.11, part 1 abstract no.377a	1-3,5-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012418

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN: 06 February, 2002 (06.02.06)), abstract no. 2002:129931 abstract & MINAMI Y. et al., 'Selective apoptosis of mutant FLT3-transformed leukemia cells by hsp90-inhibitors.', Blood (2001), Vol.98, No.11, part 1, abstract no.377a	1-3,5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN: 07 November, 2001 (07.11.01)), abstract no.2001:521611 abstract & BONVINI P. et al., '17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) decreases NPM-ALK steady-state and perturbs NPM-ALK dependent tyrosine phosphorylation by inhibiting NPM-ALK/hsp90 complex.', British Journal of Cancer (2001), Vol.85, No.suppl.1, p.91	1-3,5-12
A	FINELLI PF. et al., 'Detection of t(4;14) (p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by double-color fluorescent in situ hybridization.', Blood (1999), Vol.94, No.2, pages 724 to 732, full text	1-12
A	RONCHETTI D. et al., 'Deregulated FGFR3 mutants in multiple myeloma cell lines with t(4;14): comparative analysis of Y373C, K650E and the novel G384D mutations.' Oncogene, (2001), Vol.20, No.27, pages 3553 to 3562; full text	1-12
A	RICHELDA R. et al., 'A novel chromosomal translocation t(4;14) (p16.3;q32) in multiple myeloma involves the fibroblast growth-factor receptor 3 gene.', Blood, (1997), Vol.90, No.10, pages 4062 to 4070; full text	1-12
A	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN: 20 July, 2001 (20.07.01)), abstract no. 2001:299266 abstract & FONSECA R. et al., 'Dysregulation of c-MAF is associated with t(14;16) (q32;q23), breakpoints that flank the fra 16D fragile site within the WWOX gene, and can be greater than 1 Mb from-c-maf.', Blood, (2000), Vol.96, No.11, part 2, p.158b	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012418

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 13 to 15 involve embodiments concerning methods for treatment of the human body by diagnostic methods and claim 16 involves embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter (continued to extra sheet.)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012418

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<Scope of search>

Claim 1 relates to a remedy for "diseases associated with the translocation of immunoglobulin gene" which contains, as the active ingredient, a compound defined by a desired property "having an Hsp90 inhibitory effect". Although claim 1 involves any compounds having such a property, it is recognized that only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compound having the property as "a compound having an Hsp90 inhibitory effect" cannot be specified. Thus, claim 1 does not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made mainly on the relationship between the Hsp90 inhibitory effect and "diseases associated with the translocation of immunoglobulin gene" or hematopoietic organ tumors typified by leukemia, multiple myeloma and lymphoma and remedies for hematopoietic organ tumors which contain, as the active ingredient, radicicol or its derivatives such as K58333 that are defined in claim 4 and employed in the specification in practice.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/365, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00 // C07D313/00, C07D493/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/365, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D313/00, C07D493/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SHIOTSU Y et al. 'Novel oxime derivatives of radicicol induce erthroid differentiation associated with preferential G(l) phase accumulation against chronic myelogenous leukemia cells through destabilization of Bcr-Abl with Hsp90 complex.' Blood, (2000) vol.96 no.6 p.2284-2291 文献全体 Registry no. 308244-21-5	1-12
X	SHIOTSU Y et al. 'Heat shock protein 90 - antagonist destabilizes Bcr-Abl/HSP chaperone complex.' Leukemia and Lymphoma, (2002) vol.43 no.5 p.961-968 文献全体 Registry no. 308244-21-5	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.11.2004

国際調査報告の発送日

14.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区段が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩

4 C

8 8 2 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/69900 A2 (CONFORMA THERAPEUTICS CORP) 2002.09.12 文献全体、claim1, 6, 12, 13, 24, 27, 36, 37 & AU 2002/252179 B & EP 1423080 A2	1-12
X	GORRE ME et al. 'BCR-ABL point mutants isolated from patients with imatinib mesylate-resistant chronic myeloid leukemia remain sensitive to inhibitors of the BCR-ABL chaperone heat shock protein 90.' Blood, (2002) vol.100 no.8 p.3041-3044 文献全体	1-3, 5-12
X	Chem. Abstr. (2001) vol.137 abstract no.27882 abstract & NAOE T et al. 'FLT3 tyrosine kinase as a target molecule for selective antileukemia therapy.' Cancer Chemotherapy and Pharmacology, (2001) vol.48 no.suppl.1 p.S27-S30	1-3, 5-12
X	BLAGOSKLONNY MV et al. 'The Hsp90 inhibitor geldanamycin selectively sensitizes Bcr-Abl-expressing leukemia cells to cytotoxic chemotherapy.' Leukemia, (2001) vol.15 no.10 p.1537-1543 文献全体	1-3, 5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN : 6 Aug 2003) abstract no.2003:356443 abstract & MITSIADES CS et al. 'Hsp90 inhibitors prolong survival in a SCID/NOD mice model of diffuse multiple myeloma : therapeutic implications.' Blood, (2002) vol.100 no.11 abstract no.392	1-3, 5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN : 23 Jul 2003) abstract no.2003:336889 abstract & YAO Q et al. 'FLT3 expressing MLL fusion gene leukemias are selectively sensitive to inhibitors of the molecular chaperone hsp90 through destabilization of signal-transduction-associated kinases.' Blood, (2002) vol.100 no.11 abstract no.2192	1-3, 5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN : 13 Mar 2002) abstract no.2002:186727 abstract & MITSIADES CS et al. 'The hsp90 molecular chaperon as a novel therapeutic target in hematologic malignancies.' Blood, (2001) vol.98 no.11 part1 abstract no.377a	1-3, 5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN : 6 Feb 2002) abstract no.2002:129931 abstract & MINAMI Y et al. 'Selective apoptosis of mutant FLT3-transformed leukemia cells by hsp90-inhibitors.' Blood, (2001) vol.98 no.11 part1 abstract no.377a	1-3, 5-12
X	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN : 7 Nov 2001) abstract no.2001:521611 abstract & BONVINI P et al. '17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) decreases NPM-ALK steady-state and perturbs NPM-ALK-dependent tyrosine phosphorylation by inhibiting NPM-ALK/hsp90 complex.' British Journal of Cancer, (2001) vol.85 no. suppl.1 p.91	1-3, 5-12

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	FINELLI PF et al. 'Detection of t(4;14) (p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by double-color fluorescent in situ hybridization.' Blood, (1999) vol.94 no.2 p.724-732 文献全体	1-12
A	RONCHETTI D et al. 'Deregulated FGFR3 mutants in multiple myeloma cell lines with t(4;14): comparative analysis of Y373C, K650E and the novel G384D mutations.' Oncogene, (2001) vol.20 no.27 p.3553-3562 文献全体	1-12
A	RICHELDA R et al. 'A novel chromosomal translocation t(4;14) (p16.3;q32) in multiple myeloma involves the fibroblast growth-factor receptor 3 gene.' Blood, (1997) vol.90 no.10 p.4062-4070 文献全体	1-12
A	DATABASE BIOSIS, (ENTERED STN : 20 Jun 2001) abstract no.2001:299266 abstract & FONSECA R et al. 'Dysregulation of c-MAF is associated with t(14;16) (q32;q23) breakpoints that flank the fra 16D fragile site within the WWOX gene, and can be greater than 1 Mb from c-maf.' Blood, (2000) vol.96 no.11 part2 p.158b	1-12

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13-16 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲13-15は診断による人体の処置方法に係る態様を含むものであり、また請求の範囲16は治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT 第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の範囲について>

請求の範囲1は、「Hsp90阻害作用を有する」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする、「イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患」の治療薬に関する物である。そして、請求の範囲1は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「Hsp90阻害作用を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、Hsp90阻害作用と「イムノグロブリン遺伝子の転座を伴う疾患」もしくは白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫に代表される造血器腫瘍との関係、について行うとともに、明細書中で具体的に採用されているK58333をはじめとした請求の範囲4規定のラディシコール又はその誘導体を有効成分とする、造血器腫瘍の治療薬について、主に行った。